

# Das Nierenzellkarzinom

## Inzidenz, Diagnostik und Therapie im lokalisierten Stadium

Das Nierenzellkarzinom stellt europaweit 2 bis 3% aller bösartigen Tumoren dar (1) und ist gleichzeitig – nach dem Prostatakarzinom und dem Urothelkarzinom der Harnblase – der dritthäufigste urologische Tumor. Mit 85% ist es der häufigste bösartige Tumor der Niere, während gutartige Tumoren der Niere im Vergleich hierzu selten auftreten. Von allen urologischen Tumoren zeigt das Nierenzellkarzinom mit über 40% die höchste tumorbedingte Sterblichkeit.

STEFAN PREUSSER, HANS-PETER SCHMID



Stefan Preusser

Aufgrund der vermehrt durchgeführten bildgebenden Diagnostik wie Sonografie, Computertomografie (CT) und Kernspintomografie (MRT) werden heute die meisten Nierenzellkarzinome in einem frühen und damit häufig chirurgisch therapierbaren Stadium entdeckt. Neben der offenen Entfernung des Tumors respektive der tumortragenden Niere haben minimal-invasive Verfahren in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen.

folgte, und somit im asymptomatischen Stadium, entdeckt.

Typische paraneoplastische Symptome wie *Fieber*, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Anämie und Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit kommen beim Nierenzellkarzinom hauptsächlich im bereits fortgeschrittenen Stadium vor. Zu den spezifischen



Hans-Peter Schmid

### Ätiologie und Inzidenz

Bei einer geschlechterspezifischen Verteilung von 1,5:1 (männlich:weiblich) liegt das Haupterkrankungsalter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die genauere Ätiologie ist hierbei weitgehend unbekannt. Bekanntester Risikofaktor ist die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung: Bei den Betroffenen nimmt das Risiko der Entwicklung eines Nierenzellkarzinoms mit dem Alter zu und liegt mit 60 Jahren bei 70%. Zusätzlich scheint unter den bekannten exogenen Noxen vor allem für Nikotin, und damit für die Raucher, ein dosisabhängiges Risiko zu bestehen. Eine familiäre Häufung tritt nur selten auf.



Abbildung 1: Sonografisch grosser Nierentumor am Unterpole der rechten Niere

### Symptomatologie

Aufgrund der zunehmend frühen Diagnosestellung tritt die typische Symptomatologie des Nierenzellkarzinoms (Hämaturie, Schmerzen, palpabler Flankentumor) heutzutage eher in den Hintergrund. Bei Auftreten solcher Symptome liegt häufig bereits ein fortgeschrittenes beziehungsweise metastasiertes Leiden vor. Beispielsweise bei Auftreten einer Hämaturie muss das Karzinom bereits in das ableitende Nierenhohlssystem eingebrochen sein. Von den heute entdeckten Nierenzellkarzinomen wird über ein Drittel als Zufallsbefund im Rahmen einer Bildgebung, die aufgrund anderer Fragestellungen er-



Abbildung 2: Exophytisch aufsitzender Nierentumor rechts in der CT

paraneoplastischen Symptomen des Nierenzellkarzinoms gehören das Stauffer-Syndrom (nicht metastasenbedingte Dysfunktion der Leber) sowie endokrine paraneoplastische Symptome wie arterielle Hypertonie (vermehrte Reninproduktion), Polyglobulie (Erythropoetinproduktion), Hyperkalzämie (durch parathormonähnliche Peptide und Prostaglandine) und selten Hyperkaliämie (durch ACTH) und Gynäkomastie (durch Gonadotropine). Typischerweise verschwinden diese Symptome nach Entfernung des Tumors mit Normalisierung der Blutwerte.

### Diagnostik

Die Sonografie (Abbildung 1) stellt das Standarddiagnostikum bei Raumforderungen der Niere dar. Sie kann zuverlässig zwischen einer zystischen Läsion respektive einer soliden Raumforderung unterscheiden. Die einfache, gutartige Zyste stellt einen glattwandigen, echoarmen und rundlichen Raum dar. Bei Hinweis auf solide Anteile oder Unregelmässigkeiten wie Verkalkungen oder ausgeprägte Septierung empfiehlt sich die Durchführung einer CT (Abbildung 2). Hierbei kann mittels Dichtemessung der Raumforderung die Differenzialdiagnostik verfeinert werden. Das häufige Angiomyolipom der Niere kann aufgrund des höheren Fettgewebeanteils zuverlässig abgegrenzt werden. Zusätzlich kann mit der CT das Ausmass der lokalen Tumorausdehnung, ein Einbruch in die Vena renalis beziehungsweise Vena cava sowie eine Lymphknotenvergrösserung im Rahmen der Stadieneinteilung (Tabelle) beurteilt werden.

Die erweiterte Bildgebung mittels MRT/Angio-MRT findet bei speziellen Fragestellungen, zum Beispiel betreffend die Gefässversorgung bei geplanter Nierenteilresektion oder den Gefässeinbruch in die Vena cava, ihre Anwendung. Zusätzlich stellt sie eine Alternative oder auch Ergänzung zur CT bei bestehenden Kontraindikationen (z.B. Kontrastmittelallergie) sowie bei in der CT nicht eindeutig einzuordnenden Raumforderungen dar. Differenzialdiagnostisch muss hier neben anatomischen Normvarianten (hypertrophe Bertini-Säule, ausgeprägte fetale Nierenlappung) aufgrund der guten Durchblutung der Niere vor allem

Tabelle:

### TNM-Stadieneinteilung des Nierenzellkarzinoms nach UICC 2002

<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	kein Anhaltspunkt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor $\leq$ 7 cm in grösster Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
<b>T1a</b>	Tumor 4 cm oder kleiner in grösster Ausdehnung
<b>T1b</b>	Tumor $>$ als 4 cm, aber nicht $>$ 7 cm in grösster Ausdehnung
<b>T2</b>	Tumor $>$ 7 cm in grösster Ausdehnung, begrenzt auf die Niere
<b>T3a</b>	Tumor infiltriert Nebenniere oder perirenale Fettkapsel, aber nicht Gerota-Faszie
<b>T3b</b>	Tumorausbreitung in Nierenvenen oder Hohlvene unterhalb des Zwerchfells
<b>T3c</b>	Tumorausdehnung in Hohlvene oberhalb des Zwerchfells
<b>T4</b>	Tumorausdehnung über die Gerota-Faszie hinaus
<b>NX</b>	benachbarte (regionäre) Lymphknoten sind nicht beurteilbar
<b>N0</b>	kein Anhaltspunkt für benachbarte Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastase in einem benachbarten Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in mehr als einem benachbarten Lymphknoten
<b>Mx</b>	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen treten am häufigsten in der Lunge, im Skelett und in Lymphknoten, eher selten im Gehirn und in der Leber auf.

an Metastasen anderer Tumoren (v.a. des Bronchuskarzinoms) gedacht werden. Auch entzündliche Vorgänge wie die xanthogranulomatöse Pyelonephritis oder Nierenabszesse können bildgebend tumorös imponieren. In den meisten Fällen kann die Differenzialdiagnostik hierbei jedoch klinisch gestellt werden.

Die sonografisch oder CT-gesteuerte Biopsieentnahme einer unklaren Raumforderung der Niere wird nicht empfohlen. Neben der Gefahr der Tumorstreuung im Bereich des Punktionskanals ist bei negativer Histologie/Zytologie ein Nierenzellkarzinom nicht ausgeschlossen und muss zur Diagnosesicherung trotzdem freigelegt werden.

### Die chirurgische Therapie

Die Standardtherapie des Nierenzellkarzinoms ist die radikale Nephrektomie mit vollständiger operativer Entfernung des Tumorgewebes. Bei Tumoreinbruch in die Vena renalis/Vena cava müssen diese Tumoranteile ebenfalls mitentfernt werden. Die ipsilaterale Adrenalektomie sowie die lokale Lymphadenektomie wird heute nur noch bei entsprechenden pathologischen Befunden im Rahmen der präoperativen Bildgebung durchgeführt.

Neben der radikalen Nephrektomie mit zusätzlicher Entfernung des perirenenalen Fettgewebes inklusive der Gerota-Faszie werden zunehmend häufig nephronsparende Operationstechniken im Sinne einer Nierenteilresektion durchgeführt. Prinzipiell können beide Verfahren sowohl offen als auch minimalinvasiv mittels laparoskopischer Nierenchirurgie durchgeführt werden. Während die einfache Tumornephrektomie an vielen Kliniken routinemässig laparoskopisch durchgeführt wird, sollte die laparoskopische Nierenteilresektion nach wie vor den diesbezüglich versierten Zentren vorbehalten bleiben.

### Nierenteilresektion

Die Nierenteilresektion gewinnt zunehmend an Bedeutung. Während diese in früheren Jahren nur bei imperativer Indikation (Einnierigkeit, bilaterale Tumoren, fortgeschrittene Niereninsuffizienz) durchgeführt wurde, stellt sie heute bei peripher gelegenen Tumoren bis 4 cm Grösse bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen (2) das Standardverfahren dar. Die Nierenteilresektion wird standardmässig offen chirurgisch durchgeführt, bei stark selektionierten Patienten am spezialisiert-

ten Zentrum auch laparoskopisch (3). Ausschlaggebend sind hierbei vor allem die Grösse sowie die Lage des zu entfernenden Tumors. Bei grossen und zentral gelegenen Tumoren stellt die Laparoskopie zum gegenwärtigen Zeitpunkt kein Standardverfahren zur Nierenteilresektion dar.

In spezialisierten Zentren werden auch Nierentumoren mit einem grösseren Durchmesser als 4 cm bei entsprechender anatomischer Lage teilreseziert. Die onkologischen Ergebnisse erscheinen hier vergleichbar. Wichtig ist hierbei das Einhalten eines negativen Tumorabsetzungsrandes und somit die Resektion mit einem Sicherheitssaum von gesundem Nierengewebe. Intraoperativ kann dies durch eine Schnellschnittuntersuchung des nierenseitigen Tumorabsetzungsrandes gesichert werden.

#### Minimalinvasive Therapiealternativen

Die *Kryotherapie und Radiofrequenzablation* als die minimalinvasiven Therapieverfahren, welche zu einer Destruktion des Tumorgewebes über einen laparoskopischen oder perkutanen Zugang führen, bleiben bis heute speziellen Indikationen vorenthalten. Die wichtigsten sind hierbei ein erhöhtes Operationsrisiko beim älteren Patienten sowie eine hereditäre Veranlagung zu Nierentumoren (z.B. das Von-Hippel-Lindau-Syndrom), welche wiederholte Niereneingriffe notwendig machen. Ziel beider Verfahren ist, das Nierenparenchym maximal zu erhalten. Während die Kryotherapie bei kleineren Nierentumoren vergleichbare Ergebnisse bezüglich des onkologischen Ergebnisses sowie der Morbidität zeigt (4), beruhen die Ergebnisse der Radiofrequenzablation in erster Linie auf Patienten mit limitierter Lebenserwartung und hohem Operationsrisiko bei kleinen Nierentumoren (5).

#### Nachsorge

Die Nachsorge nach radikaler Nephrektomie oder Nierenteilresektion bei T1- und T2-Tumoren sollte die ersten drei Jahre halbjährlich, anschliessend für fünf Jahre jährlich durchgeführt werden. Die Nachsorgeuntersuchung umfasst hier neben der klinischen Untersuchung mit Thoraxröntgen und Kontrolle der alkalischen Phosphatase (bei initial erhöhten Werten) die Bildgebung des Retroperitoneums mittels CT oder Sonografie, der Gegenniere beziehungsweise der teilnephrektomierten Niere. Kritisch sind hierbei vor allem die ersten drei Jahre nach Operation, da sich hier der überwiegende Anteil von Rezidiven manifestiert. Diese können beim Nierenzellkarzinom in gewissen Fällen in kurativer Absicht operiert werden.

#### Prognose

Entscheidend für die Prognose ist die Trennlinie zwischen einem lokalisierten

Stadium (T1–2 N0 M0), in welchem der Tumor komplett operativ entfernt werden kann, und einem fortgeschrittenen Stadium, bei welchem Tumorgewebe zurückbleibt. Im lokalisierten Stadium beträgt die Fünf-Jahres-Überlebensrate etwa 90%; im fortgeschrittenen Stadium sinkt sie auf weniger als 10%. Erfreulicherweise führte die vermehrte Anwendung bildgebender Verfahren in den letzten Jahren zu einer Stadienverschiebung in den therapeutisch günstigeren Bereich bei Erstdiagnose des Nierenzellkarzinoms. ▲

*Dr. med. Stefan Preusser*  
(Korrespondenzadresse)  
Klinik für Urologie  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstrasse 95  
9007 St. Gallen  
E-Mail: stefan.preusser@kssg.ch

und

*Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid*  
Chefarzt Klinik für Urologie  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen

## Merksätze

- ▲ **Die einzige kurative Therapie des Nierenzellkarzinoms ist die operative Entfernung des gesamten Tumors.**
- ▲ **Peripher gelegene Tumoren bis 4 cm können zunehmend nephronsparend bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen operiert werden.**
- ▲ **Die laparoskopische Nephrektomie im lokalisierten Stadium (T1–2 N0 M0) zeigt gleich gute onkologische Ergebnisse wie die offene Nephrektomie und stellt in spezialisierten Zentren den Standard dar.**
- ▲ **Minimalinvasive Verfahren wie die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation gewinnen im selektierten Patientengut zunehmend an Bedeutung.**

Quellen:

1. European Network of Cancer Registries. Euro-cim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary. Lyon 2001.
2. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M: Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006; 49(2): 308–13.
3. Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC: Renal Cell Carcinoma Guideline. *Eur Urol* 2007; 51: 1502–10.
4. Berger A, Kamoi K, Gill IS, Aron M: Cryoablation for renal tumors: current status. *Curr Opin Urol* 2009; 19(2): 138–42.
5. Levinson AW, Su LM, Agarwal D, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR, Solomon SB: Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a small renal mass. *J Urol* 2008; 180(2): 499–504.